


(11)Publication number : 02-117678
(43)Date of publication of application : 02.05.1990


(21)Application number : 01-168018	(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 28.06.1989	(72)Inventor : GOTO JIRO OKUDA SHINYA TERASAWA TAKESHI SAKANE KAZUO

Priority number : 88 8817653 Priority date : 25.07.1988 Priority country : GB

C1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3



III



 またはその塩

<http://www19.ipdl.ncipi.go.jp/PA1/result/detail/main/wAAAnEaG8UDA402117678P1.htm> 8/23/2006

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-117678

⑬ Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月2日

C 07 D 501/46
// A 61 K 31/545

ADZ

8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規セフェム化合物

⑯ 特 願 平1-168018

⑰ 出 願 平1(1989)6月28日

優先権主張 ⑱ 1988年7月25日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8817653.2

㉑ 発 明 者 後 藤 二 郎 大阪府吹田市五月が丘南7-17-604

㉒ 発 明 者 奥 田 真 也 大阪府池田市緑丘2-2-10

㉓ 発 明 者 寺 沢 武 志 大阪府池田市緑丘2-2-10

㉔ 発 明 者 坂 根 和 夫 兵庫県川西市見野字山形15

㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

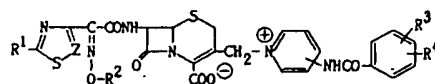
明 細 書

1. 発明の名称

新規セフェム化合物

2. 特許請求の範囲

一般式:



(式中、R¹ はアミノ基または保護されたアミノ基、

Z は N または CH、

R² は有機基、

R³ および R⁴ はそれぞれヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基を意味する)で示される化合物および医薬として許容されるその塩。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

この発明の下記一般式(1)で示されるセフェム化合物および医薬として許容されるその塩は抗菌

活性を有し、医薬として有用である。

「従来の技術」

セフェム化合物は数多く知られているが、この発明の下記一般式(1)で示されるセフェム化合物は知られていない。

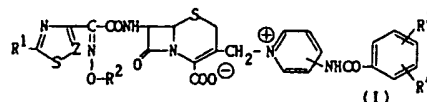
「発明が解決しようとする問題点」

抗菌作用を有し、医薬として有用なセフェム化合物は数多く知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

「問題点を解決するための手段」

この発明は新規セフェム化合物およびその塩に関する。更に詳しくは、この発明は、抗菌活性を有する新規セフェム化合物およびその塩、それらの製造法およびそれらの原料化合物に関する。

目的とするセフェム化合物は新規であり、下記一般式(1)で示すことができる。



(式中、 R^1 はアミノ基または保護されたアミノ基、

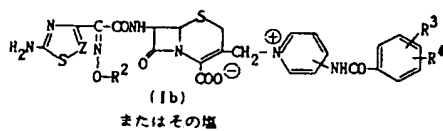
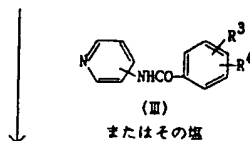
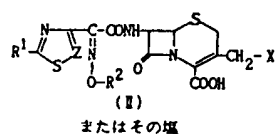
Z は N または CH、

R^2 は有機基、

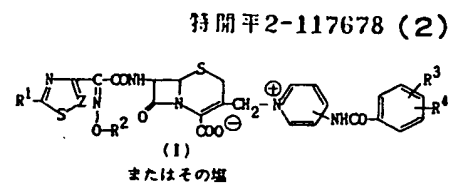
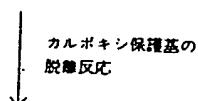
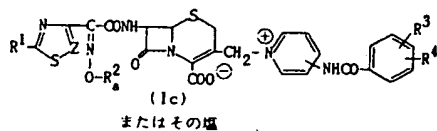
R^3 および R^4 はそれぞれヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基を意味する)。

この発明のセフェム化合物は下記反応式で説明される製造法によって製造することができる。

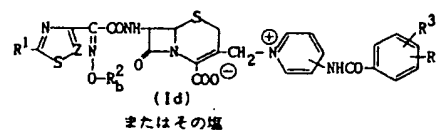
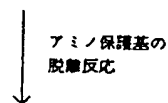
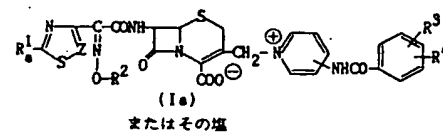
製造法 1



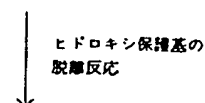
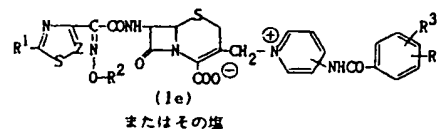
製造法 3

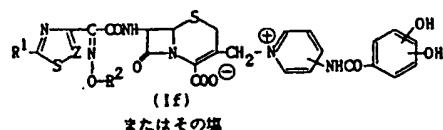


製造法 2



製造法 4





[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Z はそれぞれ前と同じ意味であり、

X は酸残基、

R^1 は保護されたアミノ基、

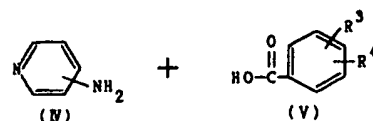
R^2 は保護されたカルボキシ(低級)アルキル基、

R^2_b はカルボキシ(低級)アルキル基、

R^4 は保護されたヒドロキシ基を意味する)。

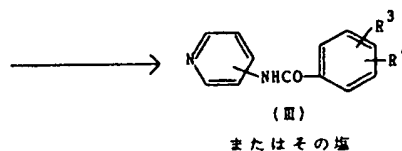
原料化合物(Ⅲ)は下記反応式で説明される製造法によって製造することができる。

製造法 A



またはアミノ基に
おけるその反応性
誘導体またはその
塩

またはカルボキシ基に
おけるその反応性誘導
体またはその塩

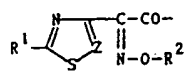


(式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味)。

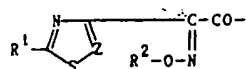
化合物(Ⅰ)、(Ⅰa)-(Ⅰf)および(Ⅱ)について

は、これらの化合物にはシン異性体、アンチ異性体およびそれらの混合物が含まれることは当然理解されることである。

例えば、目的化合物(Ⅰ)については、シン異性体とは下記式で示される部分構造を有する一つの幾何異性体を意味し、

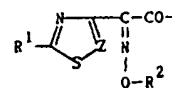


(式中、 R^1 、 R^2 および Z はそれぞれ前と同じ意味) アンチ異性体とは下記式で示される部分構造を有する別の幾何異性体を意味し、



(式中、 R^1 、 R^2 および Z はそれぞれ前と同じ意味) そのような幾何異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含される。

この明細書および特許請求の範囲においては、これらの幾何異性体およびそれらの混合物は便宜上下記式によって示すことにする。



(式中、 R^1 、 R^2 および Z はそれぞれ前と同じ意味)。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭酸原子1個ないし6個を意味するものとする。

「保護されたアミノ基」の好適な「保護基」としては、後述のアシル基、例えばベンジリデン、ヒドロキシベンジリデン等の置換されたまたは非置換アル(低級)アルキリデン基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリアル等のモノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキル基のようなアル(低級)アルキル基等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ヘキサノイル、ピ

バロイル等の低級アルカノイル基、例えばクロロアセチル、トリフルオロアセチル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシアルカノイル基、例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等のアリールグリオキシロイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等の適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のフェニル（低級）アルキル基のようなアル（低級）アルキル基、

低級アルキル部分が上記で例示したようなものであるカルボキシ（低級）アルキル基、

低級アルキル部分が上記で例示したようなものであり、かつ保護されたカルボキシ部分が下記に例示するようなものである保護されたカルボキシ（低級）アルキル基等が挙げられる。

「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」の好適な「保護されたカルボキシ部分」としてはエステル化されたカルボキシ基等が挙げられる。前記エステルの好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三級ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；

好適な「有機基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、

例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、フルオロエチル、トリフルオロエチル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基、

例えばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4-ペンテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニル等の低級アルケニル基、

例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1または2または3-ブタニル、1または2または3または4-ペンタニル、1または2または3または4または5-ヘキシニル等の低級アルキニル基、

例えばフェニル、ナフチル等のアリール基、

例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；

例えばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソプロポキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステル等の低級アルコキシアルキルエステル；

例えばメチルチオメチルエステル、エチルチオメチルエステル、イソプロピルチオメチルエステル等の低級アルキルチオアルキルエステル；

例えば2-ヨードエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル；

例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル等の低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステ

ル；

例えばメシルメチルエステル、2-メシルエチルエステル等の低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル；

アル（低級）アルキルエステル、その例として、例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリアルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいフェニル（低級）アルキルエステル；

例えばフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシナルエステル、クメニルエステル、4-クロロフェニルエステル、4-メトキシフェニルエステル等の置換されたまたは非置換フェニルエステルのような適当な置換基1個以上を有してい

ルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、沃化水素酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩、例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

目的化合物(I)の好ましい実施態様は下記のとおりである。

R^1 の好ましい実施態様はアミノ基またはアシルアミノ基（さらに好ましくは低級アルカノイルアミノ基）、

Z の好ましい実施態様はNまたはCH。

R^2 の好ましい実施態様はカルボキシ（低級）アルキル基、保護されたカルボキシ（低級）アルキル基〔さらに好ましくはエステル化されたカルボキシ（低級）アルキル基、最も好ましくは低級アルコキシカルボニル（低級）アルキル基〕、

R^3 の好ましい実施態様はヒドロキシ基またはアシルオキシ基（さらに好ましくは低級アルカノイルオキシ基）、

てもよいアリールエステル；

トリ（低級）アルキルシリルエステル；

例えばメチルチオエステル、エチルチオエステル等の低級アルキルチオエステル等のようなものが挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」の好適な「保護基」としては、上記アシル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基等が挙げられる。

好適な酸残基としては、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲンが挙げられる。

目的化合物(I)の好適な医薬として許容される塩類は常用の無毒性塩類であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩および例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエタレンジアミン塩等の有機塩基塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンス

R^4 の好ましい実施態様はヒドロキシ基またはアシルオキシ基（さらに好ましくは低級アルカノイルオキシ基）である。

この発明の目的化合物および原料化合物の製造法を以下詳細に説明する。

製造法 I

化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(III)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(II)および(III)の好適な塩類については、化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

この反応はアセトン、クロロホルム、アセトニトリル、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒中で行えばよいが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。溶媒中親水性溶媒は水との混

合物として使用してもよい。

反応温度はとくに限定されないが、通常は冷却下、常温または加温下に反応が行われる。

製造法2

化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ia)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解は塩基、またはルイス酸を含めた酸の存在下に行うのが好ましい。

好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土金属、それらの金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン等の無機塩基お

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パウジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものが挙げられる。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ま

よび有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等の無機酸が挙げられる。

例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなルイス酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物のような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

脱離反応に適用できる還元法としては化学的還元および接触還元が挙げられる。

またはそれらの混合物のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記酸が液体である場合には、それらも溶媒として使用することができ、またさらに、接触還元を使用する好適な溶媒としては上記溶媒のほか、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等、またはそれらの混合物が挙げられる。

この還元反応の温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法3

化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ic)および(Id)の好適な塩類については、化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

この脱離反応は前記製造法2と同様にして行うことができ、従って使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度等の反応条件については製造法2

の説明を参照すればよい。

製造法4

化合物(I f)またはその塩は、化合物(I e)またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I e)および(I f)の好適な塩類については、化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

この脱離反応は前記製造法2と同様にして行うことができ、従って使用する試薬および例えば溶媒、反応温度等の反応条件については製造法2の説明を参照すればよい。

製造法A

化合物(III)またはその塩は、化合物(IV)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(V)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(IV)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(IV)と例えばN,O-ビス

(トリメチルシリル)アセトアミド、N-トリメチルシリルアセトアミド等のシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体等が挙げられる。

化合物(V)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。

化合物(V)を遊離酸の形またはその塩の形で反応に使用する場合には、常用の縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましい。

反応は通常、塩化メチレン、塩化エチレンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類は新規であり、強い抗菌作用を発揮してグラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗腫瘍として有用である。

試験結果

MIC (μg/ml)

試験菌株	試験化合物(I)
<i>P.aeruginosa</i> 26	0.05

治療のためにこの発明の目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類は経口投与、非経口投与および外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液状賦形剤のような医薬として許容される剤と混合して、前記化合物を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しよ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ

こゝに、目的化合物(I)の有用性を示すために、この発明の代表的化合物のMIC(最小発育阻止濃度)についての試験結果を以下に示す。

試験法

下記の寒天振倍数希釈法によって試験管内抗菌活性を測定した。

試験菌株をトリプトケース ソイブロス中、一夜培養してその1白金耳(生菌数 10^8 個/ml)を各濃度段階の試験化合物を含むハート インフュージョン寒天(HI寒天)に接種し、37°Cで20時間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)をμg/mlで表わした。

試験化合物

(1) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-カルボキシメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジヒドロキシベンゾイルアミノ)-1-ピリジニオ]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シン異性体)。

特開平2-117678 (8)

脂、エテレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物(1)の投与量は患者の年齢、条件、疾患の種類、適用すべき化合物(1)の種類等によって変化する。一般的には1日当り1mgと約4000mgとの間の量もしくはそれ以上を患者に投与すればよい。この発明の目的化合物(1)は、平均1回投与量約50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgを病原菌感染症治療に投与すればよい。

以下製造例および実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例1

3-アミノピリジン(5.6g)のジクロロメタン(120ml)溶液に、塩化3,4-ジアセトキシベンゾイル(13.5g)を攪拌下5℃で加える。これにトリエタールアミンを滴下し、混合物を8℃で1.5時間攪拌する。

反応混合物を冷水に加える。有機層を分取して水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶液を減圧下に留去する。残渣を酢酸エタ

ニルメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイルアミノ)-1-ピリジニオ]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート・沃化水素酸塩(シソ異性体)(2.40g)を得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.43 (6H, s), 2.33 (6H, s), 3.45-3.78 (2H, m), 4.58 (2H, brs), 5.26 (1H, d, J=5Hz), 5.56-5.70 (2H, m), 5.91 (1H, d, J=5Hz, 8Hz), 7.40 (1H, s), 7.35-7.60 (1H, m), 7.90-8.60 (4H, m), 8.80-8.93 (1H, m), 8.93-9.03 (1H, m), 9.63 (1H, d, J=8Hz), 9.60-9.80 (1H, m)

実施例2

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩(シソ異性体)(1.15g)および沃化ナトリウム(280mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、3-(3,4-

ジアセトキシベンゾイルアミノ)ピリジン(12.2g)を得る。

IR (KBr) : 3300, 1785, 1640, 1590,

1520 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.30 (6H, s), 7.20-7.50

(2H, m), 7.63 (1H, s), 7.73-8.03 (2H, m),

8.06-8.38 (2H, m), 8.80-9.00 (1H, m).

実施例1

7β-[2-(2-ホルムアミドチアゾール-4-イル)-2-第三級ブトキシカルボニルメトキシイミノ)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)(1.74g)および沃化ナトリウム(500mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、3-(3,4-ジアセトキシベンゾイルアミノ)ピリジン(3g)を攪拌下20℃で加え、次いで同温で攪拌を3時間継続する。反応混合物を酢酸エタール中に注いで沈殿を生成せしめ、次いでこの沈殿を濾取して、7β-[2-(2-ホルムアミドチアゾール-4-イル)-2-第三級ブトキシカルボ

ジアセトキシベンゾイルアミノ)ピリジン(1.75g)を攪拌下20℃で加え、次いで攪拌を同温で3時間継続する。反応混合物を酢酸エタール中に注ぎ、次いで生成する沈殿を濾取する。沈殿を水に溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液により攪拌下室温でpH8.0に調整する。pHを8.0に保ちながら室温で2時間攪拌を続ける。反応混合物を1N塩酸でpH3.0に調整した後、この溶液をダイヤイオンHP-20を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、15%イソプロピルアルコール水溶液で溶出する。溶出液を凍結乾燥して、7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-[3-(3,4-ジヒドロキシベンゾイルアミノ)-1-ピリジニオ]メチル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シソ異性体)(230mg)を得る。

IR (KBr) : 1760, 1650, 1580 cm⁻¹

NMR (D₂O-NaHCO₃, δ) : 1.50 (6H, s), 3.40-

3.85 (2H, m), 5.27 (1H, d, J=5Hz), 5.33-

特開平2-117678 (9)

5.73 (2H, m), 5.88 (1H, d, J=5Hz), 6.43-6.80 (1H, m), 6.93-7.43 (2H, m), 7.63-8.00 (1H, m), 8.03-8.35 (1H, m), 8.35-8.70 (1H, m), 9.15-9.53 (1H, m).

実施例3

7β-[2-(2-ホルムアミドチアゾール-4-イル)-2-第三級ブトキシカルボニルメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイルアミノ)-1-ビリジニオ]メタル-3-セフェム-4-カルボキシラート・沃化水素酸塩(シソ異性体)(2g)のメタールアルコール(15ml)溶液に、濃塩酸(1.5ml)を攪拌下室温で加え、2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エテル中に注いで沈殿を生成せしめ、次いでこの沈殿を濾取する。沈殿をテトラヒドロフラン(28ml)と水(4ml)との混合物に溶解し、IRA-400(CF₃CO₂[⊖]型)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、75%テトラヒドロフラン水溶液で溶出する。目的化合物を含む画分を減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエテルで

ビス(トリフルオロ酢酸塩)(シソ異性体)(1.2g)のジクロロメタン(4.8ml)およびアニソール(1.2ml)中懸濁液に、トリフルオロ酢酸(4.8ml)を20℃で滴下する。攪拌を同温で3時間継続する。

反応混合物を酢酸エテル中に注いで沈殿を生成せしめ、次いでこの沈殿を濾取する。沈殿を水に溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液により攪拌下室温でpH8.0に調整する。PHを8.0に保ちながら同温で2時間攪拌を続ける。反応混合物を1N塩酸でpH3.0に調整した後、この溶液をダイヤイオンHP-20を使用するカラムクロマトグラフィーに付して15%イソプロピルアルコール水溶液で溶出し、画分を凍結乾燥して、7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-カルボキシメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジヒドロキシベンゾイルアミノ)-1-ビリジニオ]メタル-3-セフェム-4-カルボキシラート(シソ異性体)(350mg)を得る。

IR (KBr): 1770, 1660, 1590, 1520 cm⁻¹

粉砕して、7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-第三級ブトキシカルボニルメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイルアミノ)-1-ビリジニオ]メタル-3-セフェム-4-カルボキシラート・ビス(トリフルオロ酢酸塩)(シソ異性体)(1.3g)を得る。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.45 (9H, s), 2.20-2.45 (6H, m), 3.30-3.83 (2H, m), 4.54 (2H, s), 5.20 (1H, d, J=5Hz), 5.30-5.75 (2H, m), 5.85 (1H, d, J=5Hz, 8Hz), 6.78 (1H, s), 7.00-7.57 (3H, m), 7.65-8.00 (1H, m), 8.00-8.30 (1H, m), 8.55-8.95 (1H, m), 9.43 (1H, d, J=7Hz), 9.55-9.76 (1H, m).

実施例4

7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-第三級ブトキシカルボニルメトキシイミノアセトアミド]-3-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイルアミノ)-1-ビリジニオ]メタル-3-セフェム-4-カルボキシラート・

NMR (D₂O-NaHCO₃, δ): 4.63 (2H, s), 5.35 (1H, d, J=5Hz), 5.10-5.73 (2H, m), 5.97 (1H, d, J=5Hz), 6.53-6.80 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.0-7.28 (2H, m), 7.68-7.98 (1H, m), 8.15-8.40 (1H, m), 8.43-8.70 (1H, m), 9.20-9.40 (1H, m).

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高